Aus der Königl. medizinischen Universitäts-Poliklinik in Breslau.
(Direktor: Prof. Dr. Stern.)

# Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Urotropins und „Neu-Urotropins".

## Inaugural-Dissertation,

welche

nebst den beigefügten Thesen

mit Genehmigung der

Hohen Medizinischen Fakultät der Kgl. Universität Breslau

zur Erlangung der Doktorwürde

in der

**Medizin und Chirurgie**

am

**Mittwoch, den 28. Oktober 1903, mittags 12½ Uhr**

in der

Aula Leopoldina der Königl. Universität

öffentlich verteidigen wird

**Erich Bruck.**

Opponenten:

**Dr. Robert Lubowski.**

**Dr. Hermann Eppenstein.**

**Breslau 1903.**

Druck der Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei, E. G. m. b. H.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Breslau.
Referent: Prof. Dr. Filehne.
Flügge, Dekan.

Meinen Eltern.

Um die therapeutische Wirkung der „Harnantiseptica“ festzustellen, genügt ein aus rein klinischen Erfahrungen gebildetes Urteil nicht. Die bakteriellen Erkrankungen der Harnwege, um deren Bekämpfung es sich handelt, verlaufen oft unregelmässig, zeigen häufig spontane Remissionen oder gelangen auch ohne medikamentöse Behandlung zur Besserung oder Heilung.

Nun besteht zwar die Möglichkeit, dass bei manchen der sogenannten Harnantiseptica auch noch andere Wirkungsweisen in Betracht kommen, als die desinfizierende, etwa eine günstige Wirkung auf die Schleimhautzellen oder auf den Entzündungsprozess; das Wesentliche bleibt jedoch die antibakterielle Wirkung, und die Entscheidung, ob ein Mittel in dieser Hinsicht etwas leistet, kann nur durch das bakteriologische Experiment geliefert werden.

Über die Mittel, durch deren Darreichung per os man sich eine antiseptische Wirkung auf den Harn versprach, lagen bis vor kurzem nur wenige Versuche vor, die in den Arbeiten von Reche und Sachs referiert sind.

Reche[1]) und Sachs[2]) stellten unter der Leitung von Stern nach einheitlicher Versuchsanordnung bakteriologische Untersuchungen mit einer grösseren Anzahl der in Betracht kommenden Mittel an. Die Versuchsanordnung war im wesentlichen dieselbe, die ich benutzte und die ich weiter unten beschreibe, nur entnahmen Reche und Sachs den Harn zum Desinfektionsversuch meist nach mehrtägiger

Darreichung des betreffenden Medikaments, während ich im allgemeinen nach einmaliger Darreichung des Mittels den Versuch begann.

Die Resultate der Untersuchungen von Reche sind folgende.

Bei innerer Darreichung von gewissen Antisepticis, die in den Harn übergehen, erhält dieser entwicklungshemmende und baktericide Eigenschaften, sei es, dass es sich um bakterienhaltigen Urin bei Cystitis handelt, sei es, dass einem normalen, bakterienfreien, nach Verabreichung von Antisepticis entleerten Urin Bakterien-Reinkulturen (Typhus, Bact. coli, Staphylococcus) zugesetzt werden.

Die unter Urotropingebrauch (4,0 und mehr pro die) entleerten Harne zeigten deutlich abtötende Wirkung auf die in ihnen enthaltenen oder ihnen zugesetzten Mikroorganismen.

Versuche mit Terpentinöl ergaben in der Hälfte der Fälle baktericiden Effekt des unter dieser Medikation entleerten Urins, in der andern Hälfte geringe oder keine Wirkung.

Bei Versuchen mit Salol erwies sich der Harn bei längerer Einwirkung in geringem Grade entwicklungshemmend, fast nie aber von baktericider Wirksamkeit.

Dem Oleum Santali ist nach Reches Untersuchungen nur eine geringe entwicklungshemmende, selten nach längerer Zeit eintretende baktericide Wirkung zuzusprechen.

Borsäure zeigte keinerlei entwicklungshemmende Wirkung.

Sachs ist hinsichtlich der angeführten Medikamente zu ganz entsprechenden Resultaten gekommen; ausserdem stellte er noch Versuche mit Acidum salicylicum, Methylenblau, Kalium chloricum, Balsamum copaivae, Acidum camphoricum und Folia uvae ursi an.

Er fand, dass unter allen von ihm geprüften Mitteln dem Urotropin am nächsten die Salicylsäure stand. Hier trat bei einer Tagesdosis von 3 gr innerhalb von 6 Stunden nach der Harnentleerung eine — im Vergleich zu den

nicht baktericiden Kontrollurinen — verlangsamte Vermehrung der Keimzahl ein, während der Harn bei 4 gr pro die innerhalb von 4 Stunden eine partielle Abtötung der in ihm befindlichen Mikroorganismen erkennen liess. Indes traten bei Darreichung der Salicylsäure in Gaben von 3,0 und 4,0 gr pro die öfters unangenehme Nebenwirkungen auf, die ihre Anwendung weniger empfehlenswert erscheinen lassen, als die des Urotropins, das bei den Patienten von Sachs auch nach längerer Medikation (bis zu 8,0 gr pro die) niemals Beschwerden verursachte.

Methylenblau in grösseren Dosen übt nach Sachs einen geringen entwicklungshemmenden Einfluss auf das Wachstum der Bakterien aus, in einzelnen Versuchen bewirkte es Abtötung der Keime.

Balsamum copaivae liess in Tagesdosis bis zu 6,0 gr in den betreffenden Harnen eine grosse Zahl verschiedener Mikroorganismen wachsen, wenn auch anfänglich langsamer, als die zugleich geimpften Kontrollharne.

Acidum camphoricum zeigte in grösseren Dosen ganz geringe Entwicklungshemmung, die Darreichung von Kalium chloricum und Folia uvae ursi hatten keinen Einfluss auf das Bakterienwachstum.

Nach den Versuchen von Reche und Sachs, sowie den in ihren Arbeiten ausführlich zitierten Untersuchungen von Suter[3]) und Wannier[4]) hat sich das Urotropin als das weitaus wirksamste der bisher geprüften Harnantiseptica erwiesen, und es erschien daher wünschenswert, noch weitere Untersuchungen über die Bedingungen der antiseptischen Urotropinwirkung anzustellen.

Seit dem Erscheinen der genannten Arbeiten sind noch einige Untersuchungen über dieses Gebiet veröffentlicht worden; diese werden bei den betreffenden Punkten meiner Arbeit erwähnt werden.

Nach Darstellung der Methodik werde ich über die Versuche berichten, die die Abhängigkeit der Urotropinwirkung von der Zeit der Einwirkung, der Zahl und Art der Mikroorganismen, der Reaktion des Harns, etwaigem

Eiweiss- und stärkerem Eitergehalt, sowie der Temperatur festzustellen suchen. Sodann folgen Untersuchungen darüber, ob ausser dem Harn auch das Blutserum durch Urotropingebrauch antiseptische Eigenschaften (über die ihm physiologisch zukommenden hinaus) erhält; zum Schluss berichte ich über Versuche mit einem neuerdings von der Chemischen Fabrik auf Aktien (vorm. E. Schering) in Berlin dargestellten Derivat des Urotropins, dem anhydromethylenzitronensauren Urotropin (Neu-Urotropin).

## I. Methodik.

Die Methode der Versuche war im wesentlichen dieselbe, wie sie von Reche und Sachs angewendet worden ist. Das Mittel wurde in verschiedener Dosis per os eingenommen, zum Teil von Patienten mit infiziertem Urin, zum Teil von Personen mit sterilem Urin, der erst nachträglich infiziert wurde.

Das Urotropin im Urin wurde stets mit Bromwasser in der Weise nachgewiesen, dass einige Tropfen Urin in das Bromwasser eingebracht wurden; auf diese Weise erzielt man eine sicherere Reaktion, als beim Zugiessen des Bromwassers zum Urin. Die Reaktion auf Formaldehyd, der sich aus dem Urotropin abspaltet, wurde nach Jorissen mit Phloroglucin und Kalilauge angestellt und zwar in der Regel so, dass zu dem durch Knochenkohle entfärbten Harn eine kleine Menge von Phloroglucin und dann Kalilauge (besser als Natronlauge geeignet) zugefügt wurde.

Ebenso wie Citron[5]), gelang es auch mir nur bei saurem Harn den Formaldehyd nachzuweisen, während bei alkalischen Harnen die Reaktion stets negativ ausfiel.

Die Harnentleerung geschah bei Männern in zwei Portionen; die zweite Portion wurde zum Versuch verwendet; vorher wurde die Harnröhrenöffnung sorgfältig mit Sublimatwatte gereinigt. Bei den Versuchen mit Frauen wurde der Harn in der Regel mit Hilfe des Katheters in ein steriles Glasgefäss entleert.

Handelte es sich um sterilen Urin, so wurde er bald nach der Entleerung infiziert, indem einige Platinösen von frischer Bouillonkultur der betreffenden Mikroorganismen in ihn übergeimpft wurden. Je 3 Platinösen des infizierten Urins in Röhrchen mit flüssigem Agar gebracht und sogleich in Petrischalen ausgegossen, gaben einen Massstab für die Stärke der Aussaat. Bei mikroorganismenhaltigem Harn geschah die Bestimmung des Keimgehalts durch Einbringen von 3 Ösen Urin in den Agar.

Die weitere Versuchsanordnung gestaltete sich folgendermassen. Der wohlverschlossene Urin wurde in den Brutschrank von 37° C. gesetzt; nach verschieden langen Zeiträumen, 2, 4, 6, 12 bis 48 Stunden, wurde abermals durch Plattenkultur die Keimzahl bestimmt. Sowohl die Bestimmung der Aussaat, wie die späteren Bestimmungen wurden fast immer der Kontrolle halber doppelt vorgenommen. Nach 1—3 Tagen wurde verglichen, ob Unterschiede in der Zahl der bei den einzelnen Abimpfungen auf den Agarplatten gewachsenen Kolonien beständen. Hierzu wurden, je nachdem auf den Platten sehr zahlreiche Kolonien gewachsen waren, entweder die in 10—20 mikroskopischen Gesichtsfeldern gewachsenen Kolonien gezählt und die Durchschnittszahl der in einem Gesichtsfelde befindlichen Kolonien berechnet, oder die Wolffhügel'sche Zählplatte wurde verwendet, die enger quadrierten Felder ausgezählt und auf diese Weise die Kolonienzahl ermittelt, oder endlich bei geringerer Besäung wurden sämtliche Kolonien der Platte gezählt.

Ein mikroskopisches Gesichtsfeld (Leitz, Ocular I, Objektiv III) beträgt 1,75 qmm; ich bezeichne es nach dem Vorgange von Reche mit mikr., ein Quadrat der Zählplatte (Z.-Q.) ist annähernd 1 qcm gross.

Das Zeichen $\infty$ bezieht sich auf mikroskopische Zählung, die Abkürzung Pl. bedeutet, dass die Gesamtzahl der auf der Platte gewachsenen Kolonien angegeben ist. Die zur Kontrolle doppelt angelegten Platten wiesen fast stets nur

geringe Differenzen auf; beide Platten wurden ausgezählt und der mittlere Wert angegeben.

Bei der angegebenen Methodik musste eine Fehlerquelle in Betracht gezogen werden, die auch Reche in seiner Arbeit erwähnt: Wenn kleine Mengen von einem unter Einwirkung eines Antisepticums entleerten Harn in Nährböden überimpft werden, so findet hierdurch auch eine Übertragung des mit dem Harn ausgeschiedenen Antisepticums statt, durch die die darin befindlichen Keime in ihrer Entwicklung gehemmt werden können. Um diese Fehlerquelle zu beseitigen, ist es nötig, die den Bakterien anhaftenden Spuren des Antisepticums in eine unlösliche Verbindung überzuführen, wie dies Geppert bei seinen Versuchen über die Wirksamkeit des Sublimats zuerst gezeigt hat: dann ist mitunter ein Wachstum von Bakterien zu beobachten, während ohne diese Massregel eine Abtötung von Bakterien vorgetäuscht werden konnte.

Leider lässt sich bei den Versuchen, wie ich sie anstellte, eine derartige Anordnung nicht treffen, ohne die wesentlichen Versuchsbedingungen zu ändern.

Wenn nun Reche vermutet, dass diese Fehlerquelle nicht erheblich ins Gewicht fällt, so ist ihm wohl darin zuzustimmen. Denn einerseits wäre ein hierbei sich herausstellender Fehler nicht von grosser Bedeutung, da es uns nicht so sehr auf die absoluten, als auf die Vergleichswerte ankommt, andrerseits habe ich mich durch folgenden Versuch darüber orientiert, dass der Fehler in der Tat nicht gross sein kann.

Von der Erfahrung ausgehend, dass man mit Hilfe der Platinöse mit ausreichender Genauigkeit gleiche Mengen von flüssigem Material, Bakterienkulturen etc. übertragen kann, impfte ich von derselben Typhus-Bouillonkultur eine Anzahl von Ösen in eine abgemessene Menge Bouillon und eine gleiche Anzahl von Ösen in genau dieselbe Menge Urotropinharn, der sich durch die weitere Untersuchung als stark bakteriecid gegenüber dem Typhusbazillus erwies.

Darauf wurden von dem infizierten Urotropinharn und der infizierten Bouillon wieder je 3 Ösen auf Agar übertragen und in Platten ausgegossen (jedesmal mehrere Platten).

Wenn wirklich durch die minimalen Mengen des mitübertragenen Antisepticums eine wesentliche Schädigung der Bakterien sich ergeben hätte, so musste auf den Platten aus dem Urotropinharn geringeres Wachstum eintreten, als auf den Bouillonplatten. Das war nicht der Fall: Die Kolonien anf allen Platten verhielten sich in bezug auf Zahl und Grösse ungefähr gleich.

## II. Dauer der Urotropinwirkung.

Das Urotropin wird verhältnismässig schnell aus dem Organismus ausgeschieden. Die Bromwasserreaktion ist im Urin, der eine halbe Stunde nach Einnahme des Mittels entleert wird, in der Regel deutlich. Nicolaier[6]) konnte mit ihr schon nach 15 Minuten, Casper[7]) sogar nach 10 Minuten das Urotropin im Harn nachweisen; ich habe nach so kurzer Zeit die Reaktion nie deutlich erhalten.

Auch die antiseptische Wirksamkeit des Urins tritt rasch nach Einnahme des Mittels ein. Wann diese Wirksamkeit schon nachweisbar ist und wie lange Zeit sie nach einmaliger Darreichung von Urotropin anhält, suchte ich durch folgende Versuche zu ermitteln.

Ich nahm morgens 1 gr Urotropin in $^1/_4$ Liter Wasser. In dem 20 Minuten später entleerten Urin war die Bromwasserreaktion nicht deutlich, die Jorissensche Formaldehydprobe negativ. Der Urin wurde sofort mit 8 Ösen eben sichtbar trüber Bouillonaufschwemmung von Typhus-Agarkultur geimpft und die Aussaat sofort bestimmt. Eine Stunde nach Einnahme des Mittels wurde wieder Harn entleert, der diesmal einen starken Niederschlag mit Bromwasser, aber negative Formaldehydreaktion gab. Impfung mit derselben Typhusbouillon, Aussaatbestimmung. Nach Verlauf von weiteren $1^1/_4$ Stunden nochmalige Harnentleerung und gleiche Behandlung des Harns; jetzt war die Bromwasserreaktion stark, die Jorissensche Reaktion ganz schwach positiv. Weitere Platten wurden angelegt je 2, 4 und 24 Stunden nach der Beimpfung.

Resultat:

| Urin entleert nach | Aussaat (Zahl der Kolonien auf der Platte) | Anzahl der Kolonien auf den Platten nach Stunden 2 | 4 | 24 |
|---|---|---|---|---|
| 20 Minuten | 497 | 50 | 0 | 0 |
| 1 Stunde | 260 | 10 | 0 | 0 |
| $2^1/_4$ = | 20 | 0 | 0 | 0 |

Der Urin zeigte also schon nach der kurzen Zeit von 20 Minuten, obwohl weder Urotropin noch der aus dem Urotropin abgespaltene Formaldehyd sicher nachweisbar war, deutlich antiseptische Eigenschaften; die später entleerten Harne zeigten diese Eigenschaft dann in erhöhtem Masse.

Über die Frage, wie lange nach einmaligem Urotropingebrauch die antiseptische Wirksamkeit des Harns anhält, belehrte mich folgender Versuch.

Es wurde 1 gr Urotropin eingenommen. Der Harn wurde 3, $6^1/_4$, $9^1/_4$, 14 und 26 Stunden nach der Darreichung des Mittels entleert, jedesmal sofort mit Typhusbazillen geimpft, dann sofort die Aussaat bestimmt. Sämtliche Urine waren klar, sauer, zeigten, mit Ausnahme des nach 26 Stunden entleerten, deutliche Reaktion mit Bromwasser, sehr schwache Reaktion mit Phloroglucin-Natronlauge. Weitere Platten wurden 3—4, 6—8, 11—16 und 19—24 Stunden nach der Beimpfung angelegt. Das Resultat war folgendes:

| Harnentleerung nach Urotropineinnahme Stunden | Aussaat | Anzahl der Kolonien auf den Platten nach Stunden 3—4 | 6—8 | 11—16 | 19—24 |
|---|---|---|---|---|---|
| 3 | 200 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| $6^1/_4$ | 112 | 2 | 0 | — | 0 |
| $9^3/_4$ | 200 | 48 | — | 0 | 0 |
| 14 | 120 | — | — | 1 | 0 |
| 26 | 68 | 137 | 1500 | — | $\infty$ |

Es hat also 14 Stunden nach Einnahme von Urotropin der Harn noch deutliche antiseptische Kraft, während er nach 26 Stunden wieder zum guten Bakteriennährboden geworden ist.

## III. Abhängigkeit der Urotropinwirkung von der Bakterienzahl.

Aus dem eben angeführten und anderen Versuchen, bei denen eine weit stärkere Aussaat von Typhusbazillen

durch den Urotropinharn einige Stunden nach Einnahme von 1 gr Urotropin abgetötet wurde, ging deutlich hervor, dass dieser im Brutschrank recht stark antiseptisch wirkt; es war z. B. auch in einem Versuch, bei dem die Aussaat mit 10,1 Kolonien im mikroskopischen Gesichtsfelde bestimmt wurde, also recht gross war, nach 24 Stunden vollständige Sterilität des Harns eingetreten. Bei Darreichung von 1 gr liess sich also die Frage nicht lösen, ob der Urotropinharn jede beliebige Anzahl von Bakterien abzutöten vermag oder ob er wohl eine geringere Menge abtöten kann, jedoch gegen eine grössere Menge nicht aufkommt.

Diese Frage lag nahe, denn wir wissen durch die Untersuchungen Abels[8]) über den Formaldehyd, den man bisher fast allgemein als das Hauptagens der Urotropinwirkung ansah, dass es speziell bei der Abtötung von Typhusbazillen durch sehr verdünnte Formaldehydlösungen sehr wesentlich auf die Menge des eingebrachten Kulturmaterials ankommt.

Wenn 1 gr Urotropin eingenommen wurde, so blieben also die nach einer Anzahl von Stunden angelegten Platten steril, ganz gleich, ob ich eine geringe oder tausendfach grössere Menge einbrachte; dasselbe Verhalten wie der Typhusbazillus zeigte hierbei ein Stamm von Bact. coli, den ich aus einem Cystitisharn gezüchtet hatte.

Wurde 0,5 gr Urotropin gegeben, so trat stets eine gleichmässige Vermehrung ein. Dieser Versuch gestaltete sich dann so: Der $2^1/_4$ Stunden nach Einnahme von 0,5 gr Urotropin entleerte Harn wurde zu einem Teil mit einer Anzahl von Ösen Colibouillon von bestimmter Verdünnung, zum anderen Teil mit der gleichen Anzahl Ösen einer tausendfach stärkeren Verdünnung dieser Bouillon geimpft, die Aussaat bestimmt und weitere Platten nach 5 und nach 24 Stunden angelegt.

Das Resultat des Versuches war:

Im ersten Teil: Aussaat . . . 8 Kol. mikr.
Nach 5 Stunden 20 = = =
= 24 = ∞ = =

Im zweiten Teil: Aussaat . . . 30 Kol. Pl.
Nach 5 Stunden 65 " "
" 24 " ∞ " mikr.

Es trat also bei sehr grosser und bei kleiner Aussaat eine ziemlich genau proportionelle Vermehrung der Kolonien ein.

Es wurde noch versucht, durch Darreichung einer mittleren Urotropinmenge, 0,6 gr, eine etwaige Differenz festzustellen, jedoch ergab sich auch hier kein Resultat in dieser Richtung: Bei dieser Dosis wuchs der Colibazillus bei geringer und bei starker Aussaat, der Typhusbazillus dagegen wurde bei geringer wie bei hundertfach grösserer Aussaat abgetötet.

Einen sehr wesentlichen Faktor kann also die Bakterienmenge jedenfalls nicht darstellen; sicherlich kann sie, wie aus diesem Versuch hervorgeht, nicht so bedeutungsvoll sein, wie die Art des Mikroorganismus.

## IV. Abhängigkeit der Urotropinwirkung von der Bakterienart.

Praktisch wichtig ist die Frage, ob die verschiedenen in Betracht kommenden Arten von Mikroorganismen erhebliche Unterschiede in ihrer Resistenz gegenüber dem Urotropinharn zeigen. Haben wir es doch in den Harnwegen mit einer grossen Anzahl von Mikroorganismen zu tun, die teils nur den Harn infizieren und so die sogenannte Bakteriurie veranlassen, teils entzündliche Prozesse in den Geweben erregen.

Bezüglich des Typhusbazillus wissen wir aus den Untersuchungen der letzten Jahre, dass man ihn häufig im Urin der Typhuskranken — nach den verschiedenen Statistiken in 6—30% aller Typhusfälle — findet, und zwar meist in Reinkultur.

Weit häufiger als der Typhusbazillus kommen als Infektionserreger Mikroorganismen aus der Gruppe der Colibazillen in Betracht, die in bezug auf Virulenz und Resistenz bekanntlich erhebliche Unterschiede untereinander aufweisen. Die 3 Colistämme, mit denen ich arbeitete und

die sämtlich aus infizierten Urinen gezüchtet waren, zeigten keine wesentlichen Resistenzunterschiede; ich habe daher über etwaige daraus sich ergebende Differenzen in der Wirksamkeit des Urotropins keine speziellen Untersuchungen anstellen können.

Andre Mikroorganismen, die mitunter als Erreger von Entzündungen der Harnwege, speziell der Blase, auftreten, sind der Tuberkelbazillus, der Streptococcus pyogenes, ferner Streptobazillen, Staphylococcen, Gonococcen und Proteusarten, letztere als häufige Erreger der ammoniakalischen Harngärung.

Bezüglich der Widerstandsfähigkeit dieser Mikroorganismen gegenüber dem Urotropinharn erwähnt schon Wannier[7]), dass im Gegensatz zu Staphylococcus pyogenes albus, Streptococcus, Bac. typhi und Proteus Hauser, die in 7 Versuchen nie Wachstum zeigten, der Staphylococcus pyogenes aureus einmal wuchs und allein das Bacterium coli öfter ein, allerdings sehr verzögertes, Wachstum zeigte.

Suter fand, dass sich die verschiedenen Mikroben in ihrer Entwicklung ziemlich gleich verhielten und nur das Bacterium coli besonders resistent sei. Wohl vereinzelt mit seinen Ansichten über diese Frage steht Faltin[9]), der behauptet, dass das Urotropin hauptsächlich auf Coccen, mit Ausnahme eines gonococcenähnlichen Diplococcus, das Salol dagegen auf Bazillen und den gonococcenähnlichen Diplococcus wirke. Faltin will Fälle beobachtet haben, bei denen unter Urotropindarreichung und lokaler Behandlung bei Cocceninfektion eine neue Bazillenflora auftrat, bei Bazilleninfektion und Salolbehandlung eine neue Coccenflora.

In bezug auf das Salol hat Wannier erwiesen, dass diese Behauptung unhaltbar sei, da durch dies Mittel das Wachstum u. a. des Streptococcus pyogenes erheblich gehindert wird, während gerade Coli- und Typhusbazillen unbeeinflusst blieben. Was meine eigenen Untersuchungen über diesen Punkt betrifft, so habe ich bereits einen

Versuch erwähnt, bei dem durch den Harn nach Einnahme von 0,6 gr Urotropin eine Abtötung der eingebrachten Typhusbakterien eintrat, während Colibazillen sich darin stark vermehrten.

Bei der Darreichung von 0,7 gr zeigte sich genau dasselbe Verhalten.

Ein Versuch nach Einnahme von 1,0 gr Urotropin und Beimpfung des 2 Stunden später entleerten Urins ergab folgendes:

| Art der Mikroorganismen | Aussaat | nach 3 Std. | nach 8 Std. | nach 25 Std. |
|---|---|---|---|---|
| a) Staphylococcus pyogenes aureus | 1150 | 466 | 250 | 0 |
| b) Bact. Coli 1) . . | 2050 | 252 | 112 | 1 |
| c) Bact. Coli 2) . . | 910 | 420 | 140 | 0 |
| d) Bac. typhi . . . | 739 | 257 | 37 | 0 |
| e) Proteus . . . . . | mässig starke Aussaat, Flächenbewachung | Abnahme etwa auf den 3. Teil | 1 Kol. | 0 |

Ein durchgreifender Unterschied stellte sich bei diesem Versuche also nicht heraus; immerhin konnte man bemerken, dass Typhus und Proteus im Urin etwas rascher abnahmen, als die andern Mikroorganismenarten.

## V. Abhängigkeit der Urotropinwirkung von der Reaktion des Harns.

Die Frage der Beeinflussung der Urotropinwirkung durch die Reaktion des Harns ist schon vielfach erörtert und in verschiedenem Sinne beantwortet worden; es finden sich in der Literatur darüber einander vollständig widersprechende Angaben. Es steht jetzt nach einer grossen Anzahl von klinischen Erfahrungen wohl fest, dass Cystitiden sowohl mit sauer, wie mit alkalisch reagierendem Harn durch Urotropin günstig beeinflusst werden können, und Autoren, die über ein grösseres klinisches Material berichten, z. B. Goldberg[10]), erwähnen, dass sie bezüglich der Reaktion des Urins keinen Unterschied in der

Wirksamkeit hätten beobachten können. Ebenso erwähnt Reche in seiner Arbeit ausdrücklich, dass er im bakteriologischen Experiment bei saurem, wie bei alkalischem Harn eine entwicklungshemmende und abtötende Wirkung des Urotropinurins beobachtet hat.

Bei den Versuchen mit alkalischem Harn ist natürlich zu unterscheiden zwischen dem alkalisch sezernierten und dem sauer sezernierten und erst durch Mikroorganismenwirkung in der Blase alkalisch gewordenen Harn. Während es sich bei Reches Untersuchungen offenbar immer um die letztere Art handelt, habe ich speziell über die Beeinflussung der Urotropinwirkung durch die primär alkalische Reaktion Versuche angestellt.

1. Ich nahm $6^3/_4$ Uhr früh 1,0 gr Urotropin und 10 gr Natrium bicarbonicum in einem Glase Wasser. Nach 2 Stunden reagiert der Urin stark alkalisch. Beim Einfliessenlassen von Urin zu Bromwasser tritt keine Fällung, sondern Entfärbung des Bromwassers ein. $9^3/_4$ Uhr wird wieder Urin entleert, dieser sofort mit Typhus infiziert und die Aussaat bestimmt.

Die Formaldehydreaktion nach Jorissen sowohl, wie die Lebbinsche Reaktion (Kochen mit Resorcin-Natronlauge) fiel negativ aus. Weitere Platten wurden angelegt um $11^3/_4$, $3^3/_4$, 8 Uhr, am folgenden Tage früh und nach 7 Tagen.

Resultat:

| Aussaat | Nach 2 | 6 | 10 Std. | 7 Tagen |
|---|---|---|---|---|
| 720 | 940 | 681 | 755 | 2400 |

Es ist also in diesem Falle anfangs wohl eine gewisse Entwicklungshemmung nicht zu verkennen, jedenfalls aber ist die Urotropinwirkung ausserordentlich viel schwächer, als bei saurem Harn.

2. Ein Versuch über die antiseptische Wirksamkeit bei schwächerer Alkaleszenz des Harns ist folgender:

2 Stunden nach Einnahme von 1 gr Urotropin und .6 gr Natrium bicarbonicum reagiert der Harn ganz schwach alkalisch. Reaktion mit Bromwasser positiv, mit Phloroglucin-Natronlauge negativ. Beimpfung mit Typhus.

Resultat:

| Aussaat | Nach 2 | 6 | 24 Stunden |
|---|---|---|---|
| 2400 | 6300 | 3000 | 137 |

Wie im vorigen Versuch, fand auch hier anfänglich Zunahme der Keimzahl statt; während jedoch im obigen Versuch schliesslich weiteres Wachstum eintrat, folgte hier starke Abnahme der Keime.

3. Hierher gehört auch ein Abtötungsversuch, den ich mit Typhus- und Colibazillen nach Einnahme von Urotropin und Fachinger Salz anstellte. Ich nahm 3 Wassergläser Wasser mit je 5,0 gr Sandowschem künstlichem Fachinger Salz und 1,0 gr Urotropin ein. Nach 3 Stunden entleerter Urin war klar, reagierte alkalisch, zeigte positive Urotropin-, negative Formaldehydreaktion. Besäung mit Typhus und Coli. Die Aussaat betrug beim colibeimpften Urin durchschnittlich 1640, beim typhusbeimpften 511 Kolonien. Nach 20 Stunden angelegte Platten liessen sowohl auf dem Typhus- wie auf dem Coliurin unzählige Kolonien aufgehen.

4. Ein Versuch bei schwach alkalischem Harn, nach einer Dosis von 4 gr künstlichem Fachinger Salz, zeigte auf den 28 Stunden nach der Entleerung und Beimpfung des Harns angelegten Platten ungefähr ebensoviel Kolonien, wie bei der Aussaat; hier wirkte also das Urotropin entwicklungshemmend.

5. Ein Versuch mit geringerer Dosis von Fachinger Salz (3 gr), bei dem der Harn neutral reagierte, liess keine deutliche Beeinträchtigung der Urotropinwirkung erkennen.

Wenn man also bei infektiösen Erkrankungen der Harnwege neben dem Urotropin noch die vielfach geübte Therapie der Darreichung von alkalischen Wässern anwenden will, so darf man, wie aus den angeführten Versuchen hervorgeht, nicht zu hohe Dosen der letzteren geben, um nicht durch etwaiges Eintreten alkalischer Reaktion des Harns die Urotropinwirkung zu beeinträchtigen.

## VI. Abhängigkeit der Urotropinwirkung vom Eiweissgehalt des Harns.

Ich komme jetzt zu einem Faktor, der gleichfalls von sehr wesentlicher Bedeutung für die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit des Urotropins ist: es ist dies ein etwaiger Eiweissgehalt des Urins.

Orlowski[11]) hat schon im Jahre 1900 darauf hingewiesen, dass in Eiweissmedien das baktericide Vermögen des Urotropins nachlässt.

Während der normale Harn stets nach Einnahme von 1 gr Urotropin deutliche antiseptische Wirkung hat, lässt stark eiweisshaltiger Harn nach der gleichen Dosis Urotropin nur eine ungleich schwächere Wirkung erkennen.

Als Beispiel hierfür mag folgender Versuch dienen:

Pat. N., chronische Nephritis, Eiweissgehalt des Urins 7‰, reichlich Zylinder, wenige Leukocyten; erhält seit 3 Tagen 3mal 1,0 gr Urotropin, zuletzt $9^1/_2$ Uhr des Versuchstages. $11^1/_2$ Uhr Entnahme des Urins. Dieser ist sauer, Bromwasserreaktion stark positiv, auch im enteiweissten Harn. Jorissensche Formaldehydprobe positiv. Impfung des Harns mit Bact. coli. Sofortige Aussaatbestimmung; weitere Platten nach 4, 24 und 48 Stunden gegossen. Am folgenden Tage erscheint die Jorissensche Reaktion stärker, als am ersten Versuchstage.

Resultat:

Kontrollplatte vom nicht infizierten Urin steril.

Aussaat (Bact. coli) 3,6 Kol. mikr.
Nach 4 Stunden . 4310 = Pl.
= 24 = . 2035 = =
= 48 = . 20 = mikr.,

also in der ersten Zeit eine gewisse antibakterielle Wirksamkeit, die aber bald sehr beträchtlich nachliess.

Worauf dieses Verhalten beruht, ist nicht ohne weiteres klar. Wenn man eine antiseptische Wirkung des unzersetzten Urotropins als hauptsächlichste Ursache der Wirkung des Urotropinharns annimmt, wie Goetzl und Salus[12]) es tun, so wird man eine Art »Bindung« des Urotropins an Eiweiss vermuten dürfen. Hierüber sind weitere Unter-

suchungen nötig. Sucht man das wirksame Agens hauptsächlich im Formaldehyd, so wird man sich fragen müssen: Liegt die Unwirksamkeit des Urotropins daran, dass zu wenig oder kein Formaldehyd abgespalten wird, oder ist der Umstand schuld, dass der Formaldehyd an Eiweiss gebunden wird und deswegen schlechter wirkt?

Dass Formaldehyd auch in Eiweisslösungen aus dem Urotropin abgespalten wird, geht aus dem Protokoll des eben angeführten Versuchs hervor. Dass der andere Umstand in Betracht gezogen werden kann, die schwächere Wirkung des Formaldehyds in Eiweissharnen, geht aus folgenden vergleichenden Versuchen hervor.

Es wurden einerseits in normalem, saurem Harn, andrerseits in Harn, der 4 ‰ Albumen enthielt, Formaldehydlösungen hergestellt in den Verhältnissen 1 : 1000, 1 : 10000, 1 : 50000, 1 : 100000, 1 : 500 000 und 1 : 1 000 000. Die Lösungen 1 : 1000 bis 1 : 100 000 wurden mit je 3 Ösen Bouillonaufschwemmung einer Colikultur (aus Cystitisurin) geimpft.

Resultat:

| Eiweissharn | | | Normalharn | |
|---|---|---|---|---|
| Aussaat | Nach 24 Std. | | Aussaat | Nach 24 Std. |
| 1728 | 0 | 1 : 1000 | 2957 | 0 |
| 1993 | 0 | 1 : 10000 | 1505 | 0 |
| 1431 | ∞ | 1 : 50000 | 1643 | 980 |
| 1134 | ∞ | 1 : 100000 | ca. 2000 | 4307 |

Während Formaldehydlösungen in normalem und eiweisshaltigem Harn in einer Konzentration bis 1 : 10000 alle Keime abtöteten, zeigte sich bei einer Konzentration von 1 : 50000 ein sehr deutlicher Unterschied. Während sich der Eiweissharn hierbei als guter Nährboden erwies, der die Colibazillen zur Unzählbarkeit wachsen liess, wies der normale Harn mit der Formaldehyd-Konzentration 1 : 50000 noch deutliche antiseptische Eigenschaften auf. Auch bei 1 : 100000 ergaben sich analoge Unterschiede.

Dass übrigens das Urotropin bei Eiweissharn nicht völlig unwirksam ist, sondern nur erheblich schwächer als

bei normalen Harnen wirkt, wenigstens gegenüber resistenteren Bakterien, geht aus folgendem Versuch hervor, der zugleich deutlich den Einfluss zeigt, den die Bakterienart auf die Wirksamkeit des Urotropins ausübt.

Pat. N., Nephritis, entleert 2 Stunden nach Einnahme von 1,0 gr Urotropin hellen, klaren, neutralen Urin mit einem Albumengehalt von 4‰, Bromwasserreaktion positiv, Jorissen negativ. Beimpfung einer Portion mit Typhus, einer zweiten mit Coli.

Resultat:

| Infektion mit . . . | Typhus | Coli |
|---|---|---|
| Aussaat . . . . . | 382 | 96 |
| Nach 3 Stunden . . | erhebl. Abnahme | 472 |
| = 24 = . . | 0 | ∞ |

Vermutlich wird bei geringerem Eiweissgehalt die antiseptische Wirkung des Urotropinharns noch deutlicher sein.

## VII. Abhängigkeit der Urotropinwirkung vom Eitergehalt des Harns.

Während ein höherer Eiweissgehalt des Harns, der nach den eben angeführten Versuchen von bedeutendem Einfluss auf die Wirksamkeit des Urotropins ist, nur in denjenigen Fällen von Harninfektion häufiger ist, in denen eine komplizierende Nephritis bezw. Pyelonephritis vorliegt, ist noch ein Umstand in Betracht zu ziehen, der in den gewöhnlich zu bekämpfenden pathologischen Prozessen eine wesentliche Rolle spielt; es ist dies der Eitergehalt des Urins. Es ist aus klinischen Erfahrungen bekannt, dass auch Fälle mit starkem Eitergehalt des Harns durch Urotropintherapie günstig beeinflusst werden können, — genauere bakteriologische Untersuchungen über derartige Fälle liegen nicht vor, — ich habe im Gegensatz hierzu nur solche beobachtet, in denen bei hohem Eitergehalt klinisch und experimentell das Urotropin sehr wenig wirksam war.

Ich lasse eine Anzahl der darüber angestellten Versuche folgen.

Pat. D., Cystitis infolge von Rückenmark-Erkrankung, erhält $8^1/_2$ Uhr 1 gr Urotropin in Wasser. Um $10^1/_2$ Uhr wird Urin entnommen; dieser ist sauer, enthält sehr reichlich Eiterkörperchen und Epithelien. Bromwasser- und Jorissensche Reaktion negativ. Keimgehalt (Bact. coli) eine halbe Stunde nach der Urinentnahme bestimmt. Nach 2, 6 und 25 Stunden weitere Platten. $2^1/_2$ Uhr nachmittags wird nochmals Urin entnommen. Dieser ist gleichfalls sauer, stark eiterhaltig. Bromwasserreaktion jetzt positiv, Formaldehydreaktion negativ. Nach einer halben Stunde die ersten, nach 2 und 19 Stunden weitere Platten.

Resultat: Nach beiden Entnahmen zeigen die Platten aus dem Urin unzählige Kolonien. Ebenso sämtliche folgenden Platten: keine Spur einer antiseptischen Wirkung.

Pat. L., Coli-Cystitis, mit Urotropin behandelt; letzte Dosis am vorvergangenen Abend des Versuchstages.

Früh 8 Uhr 1,0 gr Urotropin. 10 Uhr wird Urin aufgefangen. Reaktion neutral, sehr viel Eiterkörperchen, ganz geringe Mengen von Albumen im filtrierten Harn. Bromwasserreaktion schwach positiv, Jorissensche Reaktion negativ. 1 ccm Urin wird mit Bouillon auf das Zehnfache verdünnt, um die Zählung der vermutlich sehr zahlreichen Kolonien (auf der alsbald zur Bestimmung der Aussaat angelegten Platte) zu ermöglichen; der übrige Urin kommt in den Brutschrank. Weitere Platten nach 2, 6 und 25 Stunden, in derselben Weise verdünnt.

Resultat:

| | |
|---|---|
| Aussaat . . . . . | 22 Kol. mikr. |
| Nach 2 Stunden . . . | 40 " " |
| " 6 " . . . | weitere Zunahme. |
| " 25 " . . . | 80—100 Kol. mikr. |

Derselbe Patient. Entnahme des Urins $2^1/_2$ Uhr (6 Stunden nach der Urotropindarreichung). Bromwasserreaktion schwach positiv, Jorissensche Reaktion negativ. Aussaatbestimmung um $2^3/_4$ Uhr. Nach 2, $5^1/_2$ und 21 Stunden weitere Platten. Die Proben wurden zu einem Teil auf das Zehnfache verdünnt, zum Teil unverdünnt für die Platten verwendet.

Resultat:

| | Im verdünnten Harn | Im unverdünnten Harn |
|---|---|---|
| Aussaat . . . . . | 3 Kol. Pl. | 15 Kol. Pl. |
| Nach 2 Stunden . . | 12 " " | 51 " " |
| " $5^1/_2$ " . . | 126 " " | 1113 " " |
| " 21 " . | 30—40 " mikr. | $\infty$ " mikr. |

Dass bei diesem Versuche erheblich weniger Kolonien zur Aussaat kamen, als in dem $4^1/_2$ Stunde vorher aufgefangenen Urin, ist wohl nicht durch eine inzwischen eingetretene desinfizierende Wirkung zu erklären, sondern lediglich durch eine Verdünnung des Urins infolge von reichlicher Flüssigkeitsaufnahme, denn ebenso wie in dem angeführten bakteriologischen Versuche, blieb in diesem Falle das Urotropin auch klinisch unwirksam.

Patientin H., frische Cystitis und Pyelitis, Druckschmerzhaftigkeit in der linken Nierengegend. Im Urin reichlich Bacterium coli, sehr viel Eiter, im filtrierten Urin geringe Mengen Albumen. Seit 2 Tagen erhält Pat. 6mal 0,5 gr Urotropin. 10 Uhr früh 2 gr Urotropin in Wasser. 12 Uhr wird durch den Katheter trüber Urin entleert: Bromwasserreaktion stark, Formaldehydreaktion schwach positiv. Wie oben wird zur Bestimmung des Bakteriengehalts jedesmal eine Probe des Urins auf das Zehnfache verdünnt. Sofort nach der Entnahme werden die ersten Platten gegossen; weitere Platten um $2^1/_2$ Uhr, 8 Uhr abends und am nächsten Mittag um 12 Uhr.

Resultat:

| | Im verdünnten Urin | Im unverdünnten Urin |
|---|---|---|
| Aussaat . . . . | 712 Kol. Pl. | 2,7 Kol. mikr. |
| Nach 2 Stunden . | 4717 = = | 14 = = |
| = 8 = . | 19 = mikr. | 80–100 = = |
| = 24 = . | 50 = = | — = = |

Auch der folgende Versuch über Urotropinwirkung bei Eiterurin ergab ein entsprechendes Resultat.

Dieselbe Pat. H. erhält 2 gr Urotropin. Nach 2 Stunden entnommener Urin enthält noch reichlich Eiter, kein Eiweiss mehr. Reaktion neutral. Bromwasserreaktion und Jorissensche Reaktion positiv. Sofort Aussaatbestimmung, nach 21 Stunden weitere Platten.

Resultat: Aussaat . . . . . 144 Kol. Pl.
Nach 21 Stunden . $\infty$ = mikr.

Unter einigen Versuchen, die angestellt wurden, um zu ermitteln, ob es sich vielleicht um einen besonders resistenten Colistamm handle, oder ob die Gegenwart des Eiters daran schuld sein, dass keine antiseptische Wirkung eintrete, er-

wähne ich den folgenden, durch den ich ein positives Resultat im letzteren Sinne gewann.

Dieselbe Pat. H., 2 Tage nach dem letztangeführten Versuch; hat in dieser Zeit im ganzen 2,0 gr Urotropin zu sich genommen. Früh 10 Uhr durch Katheter entleerter Urin enthält mässig viel Eiter, kein Eiweiss; Reaktion gegen Lakmus neutral, gegen Phenolphthallin sauer. Der Urin wird unter aseptischen Kautelen zentrifugiert, der Bodensatz der dazu verwendeten Zentrifugengläschen, hauptsächlich aus Eiterkörperchen bestehend, mit sterilen Pipetten in ein steriles Glas zusammengetragen. Am selben Morgen früh 8 Uhr hatte Verfasser 2 gr Urotropin genommen, $2^1/_2$ Stunden später Urin entleert, der starke Bromwasser- und Jorissensche Reaktion aufwies. Um $11^1/_2$ Uhr werden

1. $^1/_2$ ccm Urotropinurin (normal) mit $^1/_2$ ccm dieses Eitersediments gemischt, und nach zehnfacher Verdünnung mit Bouillon die Aussaat bestimmt.

2. $^1/_2$ ccm Urotropinurin und $^1/_2$ ccm unbeeinflusster normaler Urin einer dritten Person mit einer Platinöse einer Bouillonaufschwemmung des Colistammes geimpft, den ich kurz vorher aus dem vorliegenden Cystitisfalle gezüchtet hatte; davon die Aussaat bestimmt und nach 2 und 24 Stunden weitere Platten angelegt.

Resultat:

| | Urotropinharn und Eiter | Urotropinharn und unbeeinflusster Harn und Bact. coli |
|---|---|---|
| Aussaat . . . . | 56 Kol. Pl. | 165 Kol. Pl. |
| Nach 2 Stunden . | 316 " " | 30 " " |
| " 24 " . . | 9 " mikr. | 0 " " |

Hieraus ist deutlich ersichtlich, dass bei nicht sehr erheblich differenter Bakterienzahl und beim gleichen Urotropingehalt beider Flüssigkeiten in Gegenwart von Eiter starkes Wachstum derselben Bakterien eintritt, die bei fehlendem Eiter prompt abgetötet werden.

Dass Urotropin bei starkem Eitergehalt klinisch mitunter schlecht wirkt, lässt sich aus der hierbei häufig sehr erheblichen und tiefergehenden Beteiligung der Gewebe erklären; woran die bakteriologische Unwirksamkeit liegt, das ist vorläufig noch eine offene Frage. Dass Formaldehyd abgespalten werden kann, geht daraus hervor, dass

die Jorissensche Reaktion auch bei erheblichem Eitergehalt des Harns mitunter positiv ausfiel. Bei Zusatz von Formaldehyd in steigenden Verdünnungen zu Harn zeigt es sich, dass in Eiterharnen Wachstum von Bakterien bereits in Verdünnungen eintritt, bei denen Normalharn noch stark antiseptisch wirkt. Es schien die Möglichkeit vorzuliegen, dass der abgespaltene Formaldehyd durch die in den Leukocyten enthaltenen oxydativen Fermente vielleicht rasch zu der antiseptisch in den hier in Betracht kommenden geringen Konzentrationen unwirksamen Ameisensäure oder noch weiter zu Kohlensäure oxydiert werde. Indes ergaben Versuche, im Destillat von stark eitrigen Harn nach reichlichem Urotropingebrauch Ameisensäure nachzuweisen oder in diesem Harn Bildung von gasförmiger Kohlensäure zu beobachten, völlig negative Resultate. Über diese Frage sind also noch weitere Untersuchungen nötig.

Beiläufig erwähne ich hier die Feststellung, dass sich Formaldehydreaktion und antiseptische Wirksamkeit des Harns bei einfachem Watteverschluss des Reagensglases — mit der Möglichkeit des Entweichens von Formaldehyd — genau ebenso verhielt, wie bei Überschichtung von Paraffinum liquidum über dem Harn bald nach dessen Entleerung, bei einer Versuchsanordnung also, die durch Abschluss von atmosphärischer Luft zugleich ein Entweichen von Formaldehyd sicher verhindert und den Verhältnissen in den Harnwegen entsprechende Lebensbedingungen für die Bakterien schafft.

## VIII. Abhängigkeit der Urotropinwirkung von der Temperatur.

Seit Nicolaiers ausführlichen Publikationen über das Urotropin steht es fest, dass bei 37° das Urotropin eine sehr erheblich stärkere antiseptische Wirkung entfaltet als bei niederer Temperatur; Nicolaier und die meisten andern Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, nehmen an, dass dies auf der Formaldehydabspaltung beruht, die erst bei höherer Temperatur eintritt.

Auch über diesen Punkt habe ich eine Nachuntersuchung angestellt, und zwar prüfte ich die baktericide Wirkung des Urotropins im Harn bei Zimmer- und Brutschranktemperatur (20° und 37° C.), und bei Infizierung der Harne vor und nach erfolgter Wärmeeinwirkung.

Mit normalem, saurem Harn wurden unter aseptischen Massregeln Urotropinlösungen hergestellt in den Verhältnissen 1:20, 1:200, 1:500, 1:1000, 1:5000, 1:10000 und 1:50000.

Die Jorissensche Reaktion war überall negativ. Die Bromwasserreaktion war in den Verdünnungen 1:20 bis 1:1000 stark positiv, bei 1:5000 schwächerer, aber deutlicher Niederschlag, 1:10000 schwache Trübung des Bromwassers, 1:50000 negativ.

Von den Lösungen 1:200 bis 1:5000 wurden je 5 ccm abpipettiert, in den Brutschrank gestellt; die Reste mit Bouillonaufschwemmung von Bact. coli geimpft und davon Agarplatten angelegt. Dann wurden diese sämtlichen Lösungen halbiert, die eine Hälfte blieb im Zimmer (18°) stehen, die andere kam in den Brutschrank, also

1. sofort geimpft, Zimmer,
2. sofort geimpft, Brutschrank,
3. Brutschrank, nach 2 Tagen geimpft.

Nach 48 Stunden wurden von den geimpften Urinen Platten gegossen; die nicht infizierten wurden jetzt mit Colibazillen geimpft. die Aussaat bestimmt.

Die Reaktionen stellten sich jetzt folgendermassen dar: In den Brutschrankurinen Bromwasserreaktion 1:200 bis 1:1000 positiv (1:1000 schon schwächere Reaktion, als 1:200 und 1:500), 1:5000 ergab nur noch schwache Trübung.

In den Zimmer-Urinen war die Reaktion bei der Verdünnung 1:1000 stärker, als in dem erwärmten, sonst waren keine Unterschiede zu konstatieren. Die Jorissensche Reaktion war bei den Verdünnungen 1:200 bis 1:1000 positiv, nirgends sehr stark, am intensivsten noch in der Lösung 1:500, 1:5000 noch ganz schwache Rotfärbung. In sämtlichen Urinen, die im Zimmer gestanden hatten, fiel die Jorissensche Reaktion negativ aus. Nach 2 weiteren Tagen wurden von den später geimpften Urinen Platten gegossen; in diesen war die Bromwasserreaktion bei 1:200 und 1:500 stark, 1:1000 schwach positiv, 1:5000 negativ; Jorissen 1:200 bis 1:1000 stark positiv (am stärksten 1:200), 1:5000 negativ.

Resultat:

| Urotropinlösungen geimpft | 1:200 | 1:500 | 1:1000 | 1:5000 |
|---|---|---|---|---|
| Sofort Aussaat | 500 | 588 | 318 | 466 |
| Nach 48 Stunden bei 18° | 0 | 0 | 162 | ∞ |
| " " " " 37° | 0 | 0 | 0 | 3,2 mikr. |
| Nach 48 Stunden Aussaat | 3127 | 965 | 1823 | 3,6 mikr. |
| " " " bei 37° | 0 | 0 | 0 | ∞ |

Urotropinlösungen in Harn bewirkten also bei Zimmertemperatur 1 : 500 Abtötung, 1 : 1000 Verminderung des Wachstums und liessen 1 : 5000 die Kolonien sich ins Unzählbare vermehren, während bei 37° auch noch im Verhältnis 1 : 1000 glatte Abtötung eintrat. Zu beachten ist auch das Verhalten der Harne, die nach zweitägiger Wärmeeinwirkung, also nachdem sich vor der Impfung Formaldehyd hatte abspalten können, geimpft worden waren; es verhielt sich nämlich Abtötung und Wachstum der Kolonien in den gleich konzentrierten Lösungen genau entsprechend den sofort geimpften Harnen.

---

Es lag ursprünglich in meiner Absicht, über das Zustandekommen der antiseptischen Wirkung des Urotropinharns weitere Untersuchungen anzustellen. Verschiedene der bisher berichteten Versuche liefern bereits Material dazu; indes war ich genötigt, diese Arbeit früher abzuschliessen und hoffe, später die von mir begonnenen Untersuchungen nach dieser Richtung weiter fortführen zu können.

## IX. Lässt sich nach reichlicher Urotropindarreichung eine antiseptische Wirkung des Blutserums nachweisen?

Formaldehyd nach Urotropindarreichung ist im menschlichen Blute noch nicht nachgewiesen worden; auch Casper, der es im Blute eines Kaninchens nach subkutaner Urotropineinverleibung gefunden hatte, konnte es im Blute von Menschen, die Urotropin innerlich genommen hatten, nicht nachweisen.

Zur experimentellen Entscheidung der Frage nach der antiseptischen Wirksamkeit des Blutserums unter Urotropingebrauch musste bei derselben Person, an der diese Versuche angestellt wurden, erst die dem Blutserum innewohnende baktericide Kraft gegenüber den zur Verwendung kommenden Bakterien geprüft werden.

Diese Vorversuche wurden so angestellt, dass Verfasser durch Venenpunktion sich Blut entnehmen liess und das daraus ausgepresste Serum prüfte.

Gleiche Mengen des Serums wurden in 4 sterile Reagensgläser pipettiert; davon blieben 2 (Portion 1 und 2) zunächst bei Zimmertemperatur stehen, während die beiden andern (Portion 3 und 4) 30 Minuten lang im Wasserbade auf 55° erwärmt wurden.

Darauf wurden Portion 1 und 3 mit Typhusbazillen, 2 und 4 mit Staphylococcus pyogenes aureus infiziert. Sofort wurde die Aussaat bestimmt, und nach 5 und nach 23 Stunden weitere Platten angelegt.

Resultat:

| Serum | Geimpft mit | Sofort | Nach 5 Std. | Nach 23 Std. |
|---|---|---|---|---|
| Nicht erwärmt | Typhus | 292 Pl. | 1 Pl. | 0 |
| = = | Staph. pyog. aur. | 392 = | 1147 = | 200 Z. Q. |
| Erwärmt | Typhus | 300 = | 617 = | 939 Pl. |
| = | Staph. pyog. aur. | 602 = | 835 = | 250 Z. Q. |

Der Versuch ergab also, dass das Blutserum des Verfassers gegenüber dem Typhusbazillus, nicht aber gegenüber dem Staphylococcus pyogenes aureus baktericid wirkte und dass diese Wirkung auf den Typhusbazillus durch Erwärmung auf 55° aufgehoben wurde.

Nach Feststellung dieser Tatsache wurde der Hauptversuch angestellt, ob die baktericide Wirkung durch Urotropingebrauch beim nicht erwärmten Serum erhöht, beim erwärmten Serum überhaupt erzielt werden kann.

Verfasser nimmt 3,0 gr Urotropin in ca. 300 gr Wasser. Nach $1^3/_4$ Stunden werden durch Punktion der Vena mediana etwa 30 ccm Blut entnommen.

Chemische Reaktionen:

1. 2 Tropfen Serum werden in Bromwasser gebracht: dichter gelber Niederschlag, der beim Erwärmen verschwindet und klarer Gelbfärbung weicht.

2. $^1/_2$ ccm Serum (klar hellgelb) mit $^1/_2$ ccm des Lebbinschen Reagens auf Formaldehyd (Resorcin-Natronlauge) gekocht: auch nach längerem Kochen entsteht die für Formaldehyd charakteristische Rotfärbung nicht.

3. Mit dem Jorissenschen Reagens tritt gleichfalls keine deutliche Reaktion ein. Zur gleichen Zeit entleerter Urin weist starke Bromwasser- und Jorissensche Reaktion auf.

Die nach einiger Zeit aus dem Blutkuchen austretende reichlichere Menge von Serum, die noch leicht sanguinolent ist, wird centrifugiert, dann werden gleiche Teile davon steril in 6 Reagensgläser gebracht. Portion 4, 5, 6 werden eine halbe Stunde lang im Wasserbade bei 55° gehalten; die andern Portionen (1, 2, 3) bleiben währenddessen bei Zimmertemperatur stehen. Nun werden je eine erwärmte und eine nicht erwärmte Serumportion mit Typhus, Coli und Staphylococcus pyogenes aureus geimpft, umgeschüttelt und sofort nach der Beimpfung jedes einzelnen Röhrchens die in demselben enthaltene Aussaat bestimmt.

| Serum | Impfung mit | Aussaat | Nach 2 | 6 | 24 Std. |
|---|---|---|---|---|---|
| Nicht erwärmt | Typhus . . . . | 215 | 0 | 0 | 0 |
| | Staphylococcus pyog. aur. | 395 | 494 | ca. 1000 | ∞ |
| | Coli . . . . . | 540 | 7 | 0 | 0 |
| Erwärmt | Typhus . . . . | 107 | 168 | 328 | 10 |
| | Staphylococcus pyog. aur. | 159 | 158 | 1526 | ∞ |
| | Coli . . . . . | 742 | 1145 | 1448 | ∞ |

Das nicht auf 55° erwärmte Serum wies mithin die physiologisch ihm zukommende baktericide Kraft gegenüber dem Typhusbazillus auf und tötete, wenn auch etwas langsamer, Bacterium coli ab, liess indes den Staphylococcus pyogenes wachsen; eine Erhöhung der baktericiden Kraft durch die Urotropineinnahme ist hier nicht zu konstatieren. Viel wichtiger ist der Befund bei dem erwärmten Serum; hier musste eine etwaige antiseptische Fähigkeit sich deutlich zeigen.

Gegenüber dem Colibazillus und dem Staphylococcus pyogenes aureus hatte es aber sicher keine entwicklungshemmenden Eigenschaften bekommen; beim Typhusbazillus scheint es nach anfänglicher Vermehrung zu einer gewissen Verminderung gekommen zu sein.

Bei der Verwertung dieser Resultate ist allerdings zu bedenken, erstens dass auch das Urotropin dreissig Minuten lang auf 55° erhitzt worden ist, zweitens dass das Blut,

in dem das Urotropin kreist, im Verhältnis zu der Urinmenge, in der das Urotropin resp. der Formaldehyd ausgeschieden wird, vermöge seiner grösseren Menge eine um das 3—4fach geringere Konzentration darbietet, und dass nach $1^3/_4$ Stunden schon ein Teil durch die Nieren ausgeschieden ist; indessen hätte man bei der Annahme, dass die mangelhafte antiseptische Kraft des Serums nur an der stärkeren Verdünnung liege, bei der angewandten hohen Dosis von Urotropin doch wohl eine baktericide Wirkung erwarten müssen, wie sie der Urinwirksamkeit bei 0,7 bis 1,0 gr entsprechen würde.

Es müssen also andere Ursachen herangezogen werden; man kann hier an die alkalische Reaktion des Bluts, an mangelhafte oder fehlende Formaldehydabspaltung, vor allem an den Gehalt des Serums an Eiweissstoffen denken, Eigenschaften, die ja auch im Harn eine antiseptische Wirksamkeit hintanhalten können.

## X. Versuche mit Neu-Urotropin (anhydromethylcitronensaurem Urotropin).

Von der Voraussetzung ausgehend, dass Abspaltung von Formaldehyd der wesentliche Faktor der antiseptischen Urotropinwirkung sei, hat man versucht, diese Wirksamkeit dadurch zu unterstützen, dass man eine Verbindung herstellte, aus der sich leichter und in grösseren Mengen Formaldehyd abspalten kann. Es ist eine solche Verbindung in dem anhydromethylencitronensaurem Urotropin gefunden worden, das von der Chemischen Fabrik auf Aktien (vorm. E. Schering) in Berlin unter dem Namen Neu-Urotropin uns zur Untersuchung übergeben wurde; dieselbe Verbindung wird von den Farbenfabriken (vorm. Friedr. Bayer & Co.) in Elberfeld als Helmitol in den Handel gebracht.

Über das Helmitol liegen eine Reihe von Publikationen vor, die über klinisch sehr günstige Erfolge berichten.

Rosenthal[13]) referiert über 20 Fälle, die mit Helmitol behandelt wurden, und zwar über 18 Patienten mit Urethritis

gonorrhoica chron. poster., 1 mit Cystitis, 1 mit Prostatitis chron., die sämtlich, meist schon nach wenigen Tagen, durch das Mittel günstig beeinflusst wurden. Er gab zwischen 1,0 und 1,5 gr pro dosi, zwischen 3,0 und 4,0 gr pro die.

Ebenso wie Rosenthal konnte auch Heuss[14]) über sehr günstige mit dem Helmitol erzielte Erfolge berichten. Er hält auf Grund von gleichfalls 20 Beobachtungen das Helmitol für ein dem Urotropin überlegenes Harnantisepticum, sah nie unangenehme Nebenwirkungen bis auf vereinzelt, besonders bei grösseren Dosen (6,0 bis 8,0 gr pro die), beobachtete Neigung zu leichtem Durchfall. Er sah u. a. Heilungen von chronischen Cystitiden, die vorher erfolglos auch mit Urotropin behandelt worden waren. Er erwähnt weiterhin Untersuchungen von Impens, nach denen sich der Einfluss des Urotropins viel rascher erschöpfe, als derjenige des Helmitols.

Während nach Einnahme von 2 gr Helmitol der während der folgenden 6 Stunden sezernierte Harn gärungswidrige Eigenschaften aufwies, war dies nach Einnahme einer entsprechenden Urotropinmenge (0,85 gr) nur während 1 bis $1^1/_2$ Stunden der Fall; ebenso ergab sich, dass nach Einnahme von 1 gr Helmitol der Urin länger steril blieb, als nach Einnahme der doppelten äquivalenten Menge von Urotropin.

Heuss fasst die Vorzüge des Helmitols in den Schlüssen zusammen,

1. dass es eine energische, auf Abspaltung von Formaldehyd beruhende, desinfektorische Wirkung auf den Urin ausübt, welche diejenige des Urotropins um das Vier- bis Sechsfache übertrifft; letzteres folgert er offenbar aus der vier- bis sechsfachen Dauer der Gärungshemmung — ein Schluss, der nicht ganz berechtigt erscheint;

2. hebt er die Ungiftigkeit hervor und erwähnt, dass es auch in grösseren Dosen keine Magen-Darmstörungen hervorrufe, und in Fällen, in denen er es zu Blasen-

spülungen verwendete, in zweiprozentiger Lösung der Blasenschleimhaut nicht reizte;

3. rühmt er den angenehmen säuerlichen Geschmack.*)

Zu meinen eigenen Versuchen mit dem anhydromethylencitronensaurem Urotropin benützte ich das von der Chemischen Fabrik auf Aktien (vormals Schering) in den Handel gebrachte und mir freundlichst zur Verfügung gestellte Neu-Urotropin. Es kommt in Pulverform und in Tabletten von 0,5 gr in den Handel, hat einen säuerlichen Geschmack und wird von Patienten gern genommen.

Es enthält 40,7% Urotropin. Bei Zusatz von Phloroglucin und Kalilauge gibt es eine deutliche Rotfärbung; die Reaktion wird stärker, wenn die Lösung einige Zeit im Brutschrank gestanden hat.

Die bakteriologischen Versuche mit dem Neu-Urotropin sind folgende:

1. Verfasser nimmt 1,0 gr Neu-Urotropin. Nach 2 Stunden wird klarer, saurer, eiweissfreier Urin entleert; die Bromwasserreaktion ist positiv, die Jorissensche Probe erst nach leichter Erwärmung positiv. Sofort schwache Besäung mit Bact. coli (aus Cystitis-Urin rein gezüchtet) und Aussaatbestimmung. Nach 4 und 24 Stunden weitere Platten.

Resultat:

| | | |
|---|---|---|
| Aussaat durchschnittlich . . . | 32 | Kol. Pl. |
| Nach 4 Std. = . . . | 132 | = = |
| = 24 = . . . . . | $\infty$ | = mikr. |

1 gr Neu-Urotropin war also hier antiseptisch wirkungslos.

2. Patient L., Coli-Cystitis, erhält 1 gr Neu-Urotropin. Bestimmung des Keimgehalts in $2^1/_4$ Stunden später entnommenen Urins. Nach 6 und nach 24 Stunden weitere Platten.

Resultat:

Starke Aussaat; in den späteren Platten noch sehr erhebliche Zunahme der Kolonienzahl.

*) Die Arbeit von J. F. Müller über Helmitol (Deutsche Ärztezeitung 1903, No. 8, und Inaug.-Diss. Zürich) wurde mir erst während des Drucks bekannt und konnte nicht mehr berücksichtigt werden.

Bei grösseren Neu-Urotropindosen habe ich bessere Wirkungen gesehen.

3. Verfasser nimmt 2 gr Neu-Urotropin. Zwei Stunden später Besäung von frisch gelassenem Urin mit Bact. coli. Nach 6, 24 und 72 Stunden weitere Platten.

Resultat:

Sofort durchschnittlich 723 Kolonien. Nach 24 Stunden 29 Kolonien, die nach 3 Tagen gegossene Platte bleibt steril.

4. Patient K., alte gonorrhoische Cystitis, bisher ohne erheblichen Erfolg mit Blasenspülungen und Urotropin behandelt, erhält $1^1/_2$ Tage nach der letzten Urotropindarreichung und Aussetzung der Spülungen 2 gr Neu-Urotropin.

Der nach 2 Stunden entleerte Urin ist etwas trüb, enthält wenig Eiter. Reaktion neutral, Bromwasserreaktion positiv, Jorissensche Reaktion negativ. Sofortige Bestimmung des Keimgehalts; weitere Platten nach 6 und 24 Stunden.

Resultat:

Aussaat . . . . . 25 Kol.
Nach 6 Stunden . . 376 "
" 24 " . . ∞ "

5. Patientin H., 15 Jahre, Coli-Cystitis; bisher ohne sichtlichen Erfolg mit Urotropin behandelt, erhält zwei Tage nach der letzten Urotropingabe 2,0 gr Neu-Urotropin.

Zwei Stunden später von frisch entnommenem Urin Platten. Urin sauer, Bromwasserreaktion positiv, Jorissensche Reaktion negativ. Weitere Platten nach 9, 24 und 72 Stunden.

Resultat:

In der Aussaat ca. 1000 Kol. Pl., in den weiteren Platten unzählbare Kolonien, jedoch in den letzten Platten noch sichere Zunahme. Der ursprünglich saure Urin ist im wohlverschlossenen Reagensglas im Brutschrank nach 2 Tagen stark ammoniakalisch geworden. Die Patientin erhält nun 4 Tage lang täglich 4mal 1,0 gr Neu-Urotropin. Nach 18 gr dieses Mittels und reichlicher Flüssigkeitszufuhr ist der Eitergehalt des Urins geringer geworden; der Urin ist jedoch noch deutlich trüb und enthält noch Bakterien, seine Reaktion ist konstant sauer.

6. Patient H—r., chronische gonorrh. Cystitis, bisher mit 4mal 1,0 gr Urotropin pro die und Ausspülungen behandelt. Drei Stunden nach der letzten Urotropindarreichung Entnahme von Urin; derselbe ist hell, sauer, enthält wenig Eiter und im Filtrat kein Albumen. Bei der Aussaat gehen nur wenige Kolonien auf, nach 32 Stunden Aufenthalts im Brutschrank gegossene Platten lassen keine Vermehrung der Kolonienzahl erkennen. $1^1/_2$ Tage nachher (die Spülungen wurden weggelassen, der Urin zeigte keine Bromwasserreaktion mehr) erhält Pat. 2,5 gr Neu-Urotropin. Nach $3^1/_2$ Stunden wird Urin entnommen. Er ist sauer, ziemlich trüb, enthält reichlich Leukocyten, im Filtrat kein Albumen. Zur Bestimmung des Keimgehalts sowie nach 6 und 24 Stunden angelegte Agarplatten bleiben steril. In den folgenden sechs Tagen erhält Pat. täglich 4mal 1,5 gr Neu-Urotropin. Am sechsten Tage ist der Urin fast klar, enthält nur noch sehr wenige Leukocyten.

7. Patientin P—a., akute Cystitis, kulturell schleimbildende Bakterien; noch nicht behandelt. Pat. erhält 1,5 gr Neu-Urotropin. Nach 2 Stunden Urin entnommen; derselbe ist sauer, frei von Eiweiss, enthält wenig Leukocyten. Jorissensche Reaktion positiv, Bromwasserreaktion positiv. Sofort Aussaat bestimmt, nach 24 Stunden und 4 Tagen weitere Platten. Das Resultat war: unzählbare Kolonien in der Aussaat; die späteren Platten sind noch dichter bewachsen.

Pat. erhält noch 4 Tage lang je 4mal 1,5 gr Neu-Urotropin. Nach diesen 4 Tagen ist der Urin klarer; ein neuer bakteriologischer Versuch ergibt jedoch dasselbe Resultat wie der vorige.

---

Nach Analogie meiner Versuche mit dem Urotropin stellte ich auch mit dem Neu-Urotropin Versuche über den Einfluss der Bakterienart und des Eiweissgehalts auf die antiseptische Wirksamkeit des Harns nach Einnahme dieses Mittels an.

Ein Versuchsprotokoll darüber lautet:

Patient G. (chronische Nephritis mit $4\,^0/_{00}$ Albumen) und Verfasser nehmen zu gleicher Zeit je 1,5 gr Neu-Urotropin ein (entsprechend 0,6 gr Urotropin). Nach 3 Stunden werden die Urine steril entleert, jeder in 4 Teile geteilt; Beimpfung mit Bact. typhi abdom., Bact. coli, Bact. Proteus und Staphylococcus pyogenes aureus.

In beiden Urinen war die Bromwasserreaktion positiv, die Formaldehydreaktion nur im Urin des Verfassers positiv. Die

Aussaat wird bestimmt; nach 24 und 72 Stunden werden weitere Platten gegossen.

Resultat:

| Besäung mit: | | Eiweisshaltiger Urin | Eiweissfreier Urin |
|---|---|---|---|
| Bact. typhi | Aussaat . . . . | 246 | 368 |
| | Nach 24 Stunden . | 2617 | 1 |
| | = 72 = . | ∞ | 0 |
| Bact. coli | Aussaat . . . . | 215 | 238 |
| | Nach 24 Stunden . | ∞ | 13,6 mikr. |
| | = 72 = . | ∞ | — |
| Bact. Proteus | Aussaat . . . . | mässig reichlich | mässig reichlich |
| | Nach 24 Stunden . | ∞ | 0 |
| | = 72 = . | ∞ | 0 |
| Staphylococcus pyogenes aureus | Aussaat . . . . | 148 | 135 |
| | Nach 24 Stunden . | ∞ | 49 |
| | = 72 = . | ∞ | 0 |

Während also in dem eiweisshaltigen Urin alle Bakterien trotz Einnahme von 1,5 gr Neu-Urotropin sehr reichliches Wachstum zeigten, wurden im normalen Urin der Typhusbazillus, Proteus und Staphylococcus pyogenes aureus abgetötet, letzterer langsamer, als die beiden anderen, beim Bact. coli dagegen fand eine starke Vermehrung statt.

Zu beachten ist hierbei, dass sich genau dasselbe Verhalten zeigt, wie bei der Darreichung von 0,6 gr Urotropin, also der entsprechenden Dosis. Während bei Gaben von 1,0 gr Urotropin alle in den Harn eingebrachten Bakterien unterschiedslos abgetötet wurden, trat gerade bei 0,6 gr der Unterschied zwischen den einzelnen Bakterien deutlich hervor, indem Bact. coli sich dann vermehrte, während der Typhusbazillus abgetötet wurde. Von einer vier- bis sechsfach stärkeren Desinfektionswirkung, wie Heuss meint, kann also offenbar nicht die Rede sein.

Übrigens lässt sich auch aus dem Resultat des Versuches mit dem albumenhaltigen Harn deutlich erkennen,

dass 1,5 gr Neu-Urotropin schwächer antiseptisch wirkt, als 1,0 gr Urotropin. Denn während nach Einnahme von 1,0 gr Urotropin Typhusbazillen im Gegensatz zu Bacterium coli abgetötet wurden, zeigten erstere im obigen Versuche, ebenso wie alle andern Bakterien, reichliche Vermehrung.

Auch höhere Dosen von Neu-Urotropin vermögen dem eiweisshaltigen Urin keine antiseptische Wirkung gegenüber dem Colibazillus zu verleihen; wenigstens fiel ein Versuch bei einem Nephritiker, der $3^0/_{00}$ Albumen in seinem (übrigens sterilen) Harn hatte, so aus, dass nach Einnahme von 2,5 gr Neu-Urotropin bei nachweisbarem Formaldehyd in dem $3^1/_2$ Stunden später entleerten Harn eine starke Vermehrung der eingebrachten Keime erfolgte.

Aus den angeführten Untersuchungen mit dem Neu-Urotropin geht hervor, dass es im bakteriologischen Versuch keine kräftigere Wirkung hat, als das Urotropin, dass es auch in bezug auf die Abhängigkeit seiner Wirkung von der zu bekämpfenden Bakterienart und vom Eiweissgehalt des Harns sich dem Urotropin entsprechend verhält, schliesslich, dass es, wie dieses, bei stark eitrigem Urin im bakteriologischen Experiment schwach wirkt.

---

Zum Schluss bitte ich Herrn Professor Stern, für die Anregung zu dieser Arbeit, das ihr dauernd entgegengebrachte lebhafte Interesse und die vielfache Unterstützung bei meinen Untersuchungen meinen aufrichtigsten Dank entgegenzunehmen.

# Literatur.


1. Reche, Über antiseptische Beeinflussung des Harns durch innerlich dargereichte Antiseptica. (In.-Diss. Breslau 1902.)
2. Sachs, Experimentelle Untersuchungen über Harnantiseptica. (Wiener klin. Wochenschr. 1902. No. 17 u. 18.)
3. Wannier, Experimentelle Untersuchungen über die baktericide Wirkung einiger Harndesinficientien. (Zentralblatt f. d. Erkrankungen der Harn- und Sexualorgane. 9. XI. 1901.)
4. Suter, Über Urotropin. (Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte. No. 2, 1901.)
5. Citron, Über Formaldehyd im Harn nach Urotropingebrauch. (Monatsberichte über die Gesamtleistungen auf dem Gebiete der Krankh. des Harn- und Sexualapparats. 1898.)
6. Nicolaier, Experimentelles und Klinisches über Urotropin. (Zeitschrift für klin. Medizin. Bd. 38.)
7. Casper, Experimentelle und klinische Betrachtungen über Urotropin. (Monatsberichte über die Gesamtleistungen auf dem Gebiete der Krankh. des Harn- und Sexualapparats. 1898.)
8. Abel, Über die Brauchbarkeit der von Schild angegebenen Formalinprobe zur Differentialdiagnose des Typhusbazillus. (Zentralblatt für Bakter. u. Parasitenk. XVI., p. 1041, 1894.)
9. Faltin, Några ord om anvàndigen of urotropin och salol som urin desinficientia. (Refer. Schmidts Jahrbücher 1902, Bd. 274.)
10. Goldberg, Urotropin in der Behandlung der Cystitis. (Zentralblatt für innere Medizin 1900, No. 28.)

11. Orlowski, Beitrag zur Frage der baktericiden und harnsäurelösenden Eigenschaften des Urotropins und der therapeutischen Anwendung derselben bei Cystitiden. (Diss. St. Petersburg 1900. Ref. Russ. med. Rundschau 1903, No. II.)

12. Goetzl und Salus, Zur Wirkung des Urotropins. (Zeitschrift für klin. Medizin. Bd. 45.)

13. Rosenthal, Über Harnantiseptica mit besonderer Berücksichtigung des Helmitols. (In.-Diss. Leipzig 1902.)

14. Heuss, Über Helmitol, ein neues Harndesinficiens. (Monatshefte für prakt. Dermatologie, 36. Bd., 1903.)

# Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Erich Bruck, wurde am 5. April 1880 zu Waldenburg in Schlesien als Sohn des Arztes Dr. Ludwig Bruck geboren. Er besuchte das Gymnasium seiner Vaterstadt, das ihn Ostern 1898 mit dem Zeugnis der Reife entliess. Darauf studierte er Medizin an den Universitäten Freiburg im Breisgau und Breslau (je drei Semester), München (zwei Semester) und Heidelberg (ein Semester). Die ärztliche Vorprüfung bestand er am 28. Februar 1900 in Freiburg, die Staatsprüfung beendete er am 30. Januar 1903 in Breslau, das Rigorosum legte er daselbst am 14. Juli 1903 ab. Seiner militärischen Dienstpflicht genügte er als Einjährig-Freiwilliger im Sommerhalbjahr 1900 beim Kgl. bayr. 1. Infanterie-Regiment »König« in München; gegenwärtig dient er als einjährig-freiwilliger Arzt bei dem Breslauer Leib-Kürassier-Regiment.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Herren:

*v. Angerer, Arnold, v. Bauer, Bollinger, H. Cohn, A. Czerny, V. Czerny, Dienst, Dürck, Erb, Flügge, E. Fränkel, Fromm, E. Gaupp, Gottlieb, Hasse, Heine, Henke, Henle, Hildebrand, Himstedt, v. Hippel, Jurasz, Kast †, Kehrer, Keibel, Kiliani, Kräpelin, v. Kries, Kükenthal, Küstner, Ladenburg, Leber, May, v. Mikulicz, Moritz, Partsch, Ponfick, Rickert, H. Sachs, J. Schäffer, O. Schäffer, Schmitt, Schwalbe, R. Stern, W. Stern, Sticher, v. Tappeiner, Uhthoff, F. Voit, Weismann, Wernicke, Wiedersheim, v. Winckel, v. Ziemssen †.*

Diesen seinen verehrten Lehrern fühlt sich Verfasser zu grossem Dank verpflichtet.

# Thesen.

I.

Um aus der Gruber-Widal'schen Reaktion diagnostische Schlüsse ziehen zu können, genügt es nicht, den Agglutinationstitre nur gegenüber dem Typhusbazillus festzustellen.

II.

Die antiseptische Kraft des nach Urotropindarreichung entleerten Harns ist bei erheblichem Eitergehalt vermindert.